

eP1718**Análise do perfil mutacional de genes de autofagia em linhagens celulares de cânceres gastrointestinais a partir do banco de dados COSMIC**

Paula Colanetti Ferst, Patrícia Luciana da Costa Lopez, Eduardo Cremonese Filippi Chiela - HCPA

Macroautofagia é um processo de degradação de organelas e complexos protéicos intracelulares através da via lisossomal, com o objetivo de manter a homeostase celular. Os componentes celulares são englobados em um autofagossomo, o qual funde com lisossomos levando à digestão dos componentes. O processo é dirigido por proteínas da Família ATG, as quais estão envolvidas desde o isolamento da membrana do autofagossomo, até a extensão e fechamento do autofagossomo. Inúmeros tipos tumorais, incluindo cânceres gastrointestinais, apresentam alterações no processo de autofagia, porém o perfil das mutações nos genes de autofagia não é conhecido. O COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer) é uma base de dados disponível online que contém, entre outros dados, o sequenciamento do genoma das principais linhagens celulares tumorais. OBJETIVOS: mapear as mutações somáticas presentes nos principais genes de autofagia em linhagens celulares de cânceres gastrointestinais. METODOLOGIA: no COSMIC, a partir da ferramenta de procura de genes específicos, realizamos uma busca dos principais genes de autofagia. A partir de cada gene, realizamos a busca de mutações presentes nas linhagens celulares de carcinoma colorretal, adenocarcinoma de pâncreas, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de estômago e carcinoma epidermóide esofágico. RESULTADOS: foram encontradas 56 linhagens celulares com mutações em pelo menos 1 gene Atg, e 25 linhagens com mutações em 2 ou mais genes Atg. Entre os tipos tumorais, o carcinoma colorretal foi o que apresentou maior incidência, seguido do carcinoma de esôfago. Os genes com maior incidência de mutações foram: ATG9A e AMBRA1, mutados em 14 linhagens; Ulk1 (Atg1) e ATG7, mutado em 13 linhagens; ATG4A, BECN1 e ATG5 mutados em 8 linhagens celulares. PERSPECTIVAS: está em andamento a caracterização destas mutações quanto à conservação e região onde ocorrem, bem como a busca na literatura por trabalhos que realizaram ensaios de autofagia nestas linhagens mutadas, afim de caracterizar a resposta autofágica a diferentes estímulos nestas células. Posteriormente, investigaremos a presença destas mutações em culturas primárias do banco de dados do The Cancer Genome Atlas. Assim, esperamos traçar um perfil das mutações de genes de autofagia em cânceres gastrointestinais, uma vez que a autofagia parece estar envolvida na carcinogênese de diferentes tipos tumorais, bem como a modulação do mecanismo tem sido proposta como alvo terapêutico em câncer. Palavras-chaves: autofagia, cânceres gastrointestinais, perfil de mutações